

## Associação negativa entre a MMR e o autismo

Nos últimos anos chamamos a atenção<sup>1</sup> contra a aceitação prematura de uma hipótese, proposta em uma série de caso relatada, que a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) pode causar autismo, possivelmente por um mecanismo envolvendo a indução de anormalidades intestinais<sup>2</sup>. Estávamos preocupados de que os casos relatados pudessem ter sido devido simplesmente a coincidência temporal, e pela falta de evidência laboratorial de apoio. Um painel especial do Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido também encontrou evidência não convincente<sup>3</sup>. Não obstante, a hipótese gerou muita atenção da mídia no Reino Unido, com uma queda subsequente na aceitação da vacinação com MMR.<sup>4</sup>

Menos notados foram os relatórios de algum grupo (e outros) que analisam os resultados altamente específicos de laboratórios em pacientes com doença intestinal inflamatória (IBD), o mecanismo postulado para o autismo após a vacinação com MMR, foi negativo para o vírus do sarampo.<sup>5,6</sup> Esta semana se observa a publicação de dois outros relatórios que não apoiam uma associação causal entre a MMR (ou outras vacinas contendo o componente sarampo) e o autismo ou IBD. Um relatório é do Grupo de Trabalho sobre Vacina MMR do Comitê de Segurança de Medicamentos do Reino Unido.<sup>7</sup> O Grupo de Trabalho foi alterado com a evolução de várias centenas de relatórios, coletados por uma firma de solicitantes, de autismo, doença de Crohn, ou distúrbios similares que se desenvolveram após a vacinação MMR ou MR. O Grupo de Trabalho concluiu que a informação disponível não apoiava as associações causais sugeridas ou gerava causa para a preocupação sobre a segurança da MMR ou MR.

No *Lancet* de hoje, Brent Taaylor e colegas fornecem evidência com base na população que superam muitas das limitações enfrentadas pelo Grupo de Trabalho. Taylor e colegas identificaram todos os 498 pacientes conhecidos com distúrbio do espectro do

<sup>1</sup> Chen RT, DeStefano F. Eventos adversos de vacina: causal ou? *Lancet* 1998; **351**: 611-12.

<sup>2</sup> Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Hiperplasia nodular linfóide do íleo, colite inespecífica e distúrbio de desenvolvimento mental difuso em crianças. *Lancet* 1998; **351**: 637-41.

<sup>3</sup> Bignall J. Especialistas do Reino Unido convencidos da segurança da MMR. *Lancet* 1998; **351**: 966.

<sup>4</sup> Thomas D Rh, Salmon RL, King J. Percentuais da primeira vacinação contra sarampo-caxumba-rubéola em Wales (UK). *Lancet* 1998; **351**: 1927.

<sup>5</sup> Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S, Pounder RE, Wakefield AJ. DNA do vírus do sarampo não é detectado em doença inflamatória intestinal usando captura híbrida e transcriptase reversa seguida por reação de polimerase em cadeia.

<sup>6</sup> Duclos P, Ward BJ. Vacina contra o sarampo: uma revisão de eventos adversos. *Drug Safety* 1998; **19**: 435-54

<sup>7</sup> Medicines Commission Agency/Committee on Safety of Medicines. A segurança da vacina MMR. *Curr Probl Curr Pharmacovigilance* 1999; **25**: 9-10.

autismo (ASD) no noroeste do Tâmesa que tinham nascido em 1979 ou após, e os vinculou a um registro de vacinação regional independente. O ASD inclui autismo típico (núcleo), autismo atípico, e síndrome de Asperger, porém os resultados foram similares quando os casos de autismo núcleo foram analisados separadamente. Os investigadores primeiro mostraram que o número conhecido de casos de ASD vem sendo crescente desde 1979 e que não existiu aumento acentuado após a introdução da vacina MMR em 1998. Segundo, eles encontraram que, entre os indivíduos afetados, a idade ao diagnóstico foi similar se a criança foi vacinada antes ou após os 18 meses de idade, ou não foi vacinada, o que indica que a vacinação não resulta em expressões mais precoces das características autísticas. Terceiro, eles mostraram que aos 2 anos de idade a cobertura vacinal com MMR entre as crianças com ASD foi aproximadamente idêntica daquela nas crianças na mesma coorte de nascidos vivos na região inteira, o que fornece evidência de uma falta geral de associação com a vacinação.

Taylor e colegas então usaram um método inovador de “série de caso” para avaliar a incidência relativa de autismo dentro de períodos de tempo pré-definidos após a vacinação. Essas análises envolveram três diferentes medidas de início do autismo (data do diagnóstico, data da primeira inquietação dos pais, e data da regressão) e duas categorias de vacina (MMR e qualquer vacina contendo o componente sarampo). Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada nas 14 comparações, exceto por uma discreta incidência relativamente aumentada (1-48) para a associação da vacinação com MMR e a inquietação inicial dos pais (que parece ter sido devido a dificuldade dos pais em lembrar a idade precisa do início e conseqüentemente uma preferência pela aproximação da idade aos 18 meses). Embora o método de série de casos possa ser mais adequado para o estudo de uma doença aguda que de distúrbios crônicos com um início insidioso, como ASD, os resultados são apoiados pela falta de associações encontradas nas outras análises.

Os achados também são consistentes com o entendimento atual da patogênese do autismo, uma síndrome definida por certas características de comportamento e desenvolvimento mental que pode ter uma variedade de causas. Em poucos casos, entretanto, é identificada uma causa específica. O autismo tem um forte componente genético, e os defeitos neurológicos associados provavelmente ocorrem precocemente no desenvolvimento embrionário<sup>8</sup>. Assim, na maioria dos casos, o autismo representa um defeito de nascimento, embora possa não ser diagnosticado até mais posterior em vida quando os atrasos de comunicação e características de comportamento se tornam aparentes. Parece improvável assim que a vacinação que é administrada após o nascimento poderia causar autismo.

Raros casos têm, entretanto, sido descrito, de uma regressão de uma criança normal e aquisição de características autísticas. É esse caso de distúrbios regressivo para o qual o vínculo biológico com a vacinação é plausível.<sup>2</sup> O início da regressão do desenvolvimento mental tende a ser claramente demarcado, tornando o distúrbio mais acessível a razão do método de série de casos. Assim, a análise de Taylor e colegas<sup>1</sup> não mostrando associação entre a vacinação e o início da regressão fornece evidência

---

<sup>8</sup> Rodier PM, Hyman SL. Fatores ambientais precoces no autismo. *MRDD Res Rev* 1998; 4: 121-28.

especialmente persuasiva contra a hipótese de que a MMR pode causar ou exacerbar o autismo.

Taylor e colegas concluem com a esperança de que seus resultados "... irão reassegurar aos pais e outros que têm sido inquietados sobre a possibilidade da vacina MMR ser provavelmente a causa de autismo e que eles auxiliarão a restauração da confiança na vacina MMR". Irão os resultados cientificamente porém essencialmente "negativos" publicados esta semana armazenar a mesma atenção da mídia e pública que o relato inicial da hipótese de MMR-autismo? É improvável, como evidenciado pelo frenesi renovado da mídia na última semana em resposta a um outro relatório do grupo que propôs a hipótese. Este relatório foi de um risco aumentado de IBD entre indivíduos que tiveram sarampo e caxumba adquiridos naturalmente com intervalo de 1 ano um do outro.<sup>9</sup> O estudo não teve dados sobre a vacina MMR e os investigadores especificamente afirmaram que eles não puderam encontrar uma relação significativa entre a vacina monovalente contra o sarampo isoladamente e IBD posterior. Ainda a mídia popular propagou o estudo, enquanto fornecia evidência de que a vacinação com MMR pode causar IBD. Em um meio ambiente é crítico fortalecer os sistemas de monitoramento de segurança da vacina e as estratégias e comunicação de risco para manter a confiança pública nas imunizações.

*Frank DeStefano, Robert T Chen*

*Departamento de Desenvolvimento e Segurança de Vacinas, Programa Nacional de Vacinação, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, , Atlanta, GA 30333, EUA*

Este documento traduzido trata-se de uma colaboração da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS, a todos que se dedicam às ações de imunizações.

---

<sup>9</sup> Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Infecções por paramyxovírus em crianças e subsequente doença intestinal inflamatória. *Gastroenterology* 1000; **161**: 796-03.